



MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

EP00/5356

4



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per IV. IND.

N. MI99 A 001317

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito inoltre
Istanza per richiesta di inserimento degli Inventori e Dichia
razione di Consenso depositata all'Upica di Milano n. MIVC01003
del 12/05/2000 (pagg. 4).*

10 LUG 2000

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

IL DIRIGENTE

Angel C...

NUMERO DOMANDA

M/990001317

REG. A

DATA DI DEPOSITO

14.06.1999

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

Residenza

D. TIPO

Sistemi terapeutici a rilascio modificato per forme farmaceutiche orali"

Classe proposta (sez./cl./scl/)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Viene descritta una composizione a rilascio modificato contenente uno o più principi attivi inglobati in una struttura a matrice a tre componenti, formata cioè da matrici successive di natura anfifila, lipofila o inerte e infine incorporate o disperse in matrici idrofile. L'accoppiamento di più sistemi di controllo della dissoluzione del principio attivo permette di modulare la velocità con cui il principio attivo passa allo stato disciolto nei fluidi acquosi e/o biologici e, pertanto di controllarne la cinetica di rilascio nel tratto gastroenterico.



M. DISEGNO

5845 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

FM/as "SISTEMI TERAPEUTICI A RILASCIO MODIFICATO PER FORME
FARMACEUTICHE ORALI"

a nome : CIP-NINETY TWO - 92 - S.A. MI 99 A 0 0 1 3 1 7

con sede in: Panama (Repubblica di Panama)

* *

14 GIU. 1999

La presente invenzione ha per oggetto composizioni per formulati a rilascio modificato contenenti uno o più principi attivi inglobati in una struttura a matrice a tre componenti, formata cioè da matrici successive di natura anfifila, lipofila o inerte e infine incorporate o disperse in matrici idrofile. L'accoppiamento di più sistemi di controllo della dissoluzione del principio attivo permette di modulare la velocità con cui il principio attivo passa allo stato disciolto nei fluidi acquosi e/o biologici e, pertanto di controllarne la cinetica di rilascio nel tratto gastroenterico.

Le composizioni a rilascio modificato dell'invenzione possono contenere principi attivi appartenenti alle classi terapeutiche degli analgesici, antiinfiammatori, cardioattivi, tranquillanti, antiipertensivi, disinfettanti e antibatterici, antiparkinson, antistaminici e sono adatte alla somministrazione orale o ad agire topicamente su alcuni settori dell'apparato gastroenterico.

SFONDO DELL'INVENZIONE

L'ottenimento di un preparato a cessione protratta, controllata, ritardata, comunque modificata, può essere perseguito con diverse tecniche note:

1. Utilizzo di matrici inerti, in cui il componente principale della struttura matriciale oppone una certa resistenza alla penetrazione del solvente per scarsa affinità con i fluidi acquosi; proprietà, questa, nota come lipofilia.

2. Utilizzo di matrici idrofile, in cui il componente principale della struttura matriciale oppone una resistenza elevata all'avanzamento del fronte del solvente, in quanto la presenza di gruppi fortemente idrofili nelle sue catene, per lo più ramificate ed intrecciate, provoca un notevole aumento di viscosità localizzato all'interno dello strato idratato.
3. Utilizzo di matrici bioerodibili, in grado cioè di poter essere demolite metabolicamente dagli enzimi di qualche comparto biologico.

Tutte le metodiche sopra elencate, tuttavia, non sono esenti da difetti ed imperfezioni.

Le matrici inerti, ad esempio, danno generalmente luogo ad una caratteristica di rilascio del principio attivo, che non è lineare ma esponenziale.

Le matrici idrofile hanno un comportamento lineare alla dissoluzione fino ad una certa frazione di principio attivo ceduto e poi deviano significativamente dalla linearità di cessione.

Le matrici bioerodibili, ideali per realizzare il cosiddetto "site-release", pongono comunque il problema di trovare l'enzima o il reattivo idoneo alla demolizione. Inoltre, rilasciano frequentemente in situ metaboliti non propriamente inerti dal punto di vista tossicologico.

Sono state descritte diverse formulazioni che utilizzano matrici lipofile inerti: in Drug Dev. Ind. Pharm. 13 (6), 1001-1022, (1987) viene descritto un processo che utilizza quantità variabili di silice colloidale come elemento di porizzazione di una matrice lipofila inerte in cui viene incorporato il principio attivo.

Lo stesso concetto di canalizzazione di una matrice inerte viene

descritto in US 4,608,248 in cui una piccola quantità di polimero idrofilo è miscelata con le sostanze che formano una matrice inerte, in una compenetrazione non sequenziale di materiali matriciali diversi.

In EP 375,063 viene descritta una tecnica di preparazione di granuli multiparticolati a rilascio controllato di principio attivo che prevede una co-dissoluzione di polimeri o sostanze idonee a formare una matrice inerte con il principio attivo e la successiva deposizione di tale soluzione su un supporto inerte che funge da core del device. In alternativa, il supporto inerte viene impastato con la soluzione contenente il polimero inerte ed il principio attivo e quindi il solvente organico, utilizzato per la loro dissoluzione, viene evaporato fino ad ottenere un residuo solido. La struttura realizzata è di tipo "reservoir", cioè non macroscopicamente omogenea lungo tutti gli assi di simmetria della forma finale.

La stessa struttura "reservoir" viene descritta anche in Chem. Pharm. Bull. 46 (3), 531-533, (1998) che perfeziona l'applicazione attraverso una tecnica di annealing (tempera) dello strato polimerico inerte che viene depositato sulla superficie dei pellets.

Sempre di struttura "reservoir" sono i prodotti ottenuti secondo la tecnica descritta in WO 93/00889 in cui viene descritto un processo di ottenimento di pellets in matrice idrofila che prevede:

- la dissoluzione del principio attivo con polimeri idrofili gastroresistenti in solventi organici;
- l'essiccamento di tale sospensione;
- il successivo impasto e formulazione dei pellets in una matrice o idrofila o lipofila senza distinzione di efficacia tra le due tipologie di

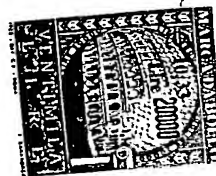
applicazione.

EP 0 453 001 descrive un multiparticolato con struttura "reservoir" inserito in una matrice idrofila. Il multiparticolato di base utilizza due membrane di rivestimento per ottenere una riduzione della velocità di cessione del principio attivo, una membrana pH-dipendente con finalità di gastroprotezione ed una membrana pH-indipendente a base metacrilica con finalità di rallentare la penetrazione del fluido acquoso.

In WO 95/16451 viene descritta una composizione formata solo da una matrice idrofila rivestita da un film gastroresistente per l'ottenimento del controllo della velocità di dissoluzione della mesalazina.

Dovendo realizzare dei preparati a cessione protratta e modificata per un farmaco che abbia un'attività locale nel tratto gastroenterico o che abbia un'attività sistemica, diventa importante garantire una liberazione controllata fin dalle prime fasi successive alla somministrazione, cioè quando le matrici inerti presentano la massima velocità di cessione all'interno della fase logaritmica, ossia la maggior deviazione dalla linearità di cessione.

Tale obiettivo è stato raggiunto in accordo con la presente invenzione, attraverso la combinazione di una matrice anfifila all'interno di una matrice inerte, quest'ultima formulata con un polimero di natura lipofila in una matrice di contenimento superficialmente idrofila. Le composizioni dell'invenzione sono caratterizzate dall'assenza di una fase iniziale di spunto veloce della quota di farmaco superficialmente presente sulla matrice, che sarebbe passata immediatamente in soluzione, e della compensazione con lo strato anfifilo della non affinità del solvente acquoso con le sostanze lipofile formanti la matrice inerte interna.



DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

L'invenzione fornisce composizioni farmaceutiche orali a rilascio modificato contenenti uno o più ingredienti attivi comprendenti:

- a) una matrice costituita da sostanze anfifiliche e da sostanze lipofile con punto di fusione inferiore a 90 °C in cui è almeno parzialmente inglobato l'ingrediente attivo;
- b) una matrice idrofila esterna in cui viene dispersa la matrice lipofila/anfifilica;
- c) eventuali altri eccipienti.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Le composizioni dell'invenzione possono essere ottenute con un metodo costituito dai seguenti stadi:

- a) Dapprima si ingloba il principio attivo per semplice impasto o miscelazione in una matrice o rivestimento di sostanze dotate di proprietà anfifile, più sotto specificate. L'impasto del o dei principi attivi con le sostanze anfifile può avvenire senza l'ausilio di solventi o con piccole quantità di solventi idroalcolici.
- b) La matrice ottenuta in a) viene incorporata in un eccipiente lipofilo o miscela di eccipienti a basso punto di fusione, provvedendo a somministrare calore, in modo da provocare il rammollimento e/o la fusione dell'eccipiente stesso che incorpora il principio attivo per semplice dispersione. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente si forma una matrice inerte, che può essere ridotta di dimensione fino ad ottenere dei granuli matriciali di natura inerte contenenti le particelle di principio attivo.

- c) Successivamente i granuli di matrice inerte sono miscelati ad uno o più eccipienti idrofili che, in presenza di acqua, hanno la capacità di rigonfiarsi. La miscela viene, quindi, sottoposta a compressione o a compattazione. In tal modo, quando la compressa entra in contatto con i fluidi biologici, si viene a formare uno strato rigonfiato dotato di elevata viscosità, che coordina le molecole di solvente e funge da barriera alla penetrazione del fluido acquoso stesso all'interno della nuova struttura. Tale barriera antagonizza l'iniziale "burst effect" prodotto dalla dissoluzione del farmaco inglobato all'interno della matrice inerte, a sua volta posta all'interno di una matrice idrofila.

Le sostanze anfifiliche impiegabili secondo l'invenzione comprendono lipidi polari di tipo I o II (lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina), ceramidi, glicolialchileteri quali dietilenglicolmonoetiletere (Transcutol®).

La matrice lipofila è costituita da sostanze scelte fra acidi grassi insaturi e/o idrogenati, loro sali, esteri o ammidi, mono-, di- o trigliceridi di acidi grassi o loro derivati poliossietilenati, cere, derivati colesterici o loro miscele tali che il punto di fusione si mantenga nell'intervallo da 40 a 90°C.

Se desiderato si può inglobare nella matrice lipofila un sale di calcio di acido grasso da disperdere in una matrice idrofila realizzata con l'acido alginico, così da provocare un aumento di viscosità molto pronunciato della matrice idrofila in seguito alla penetrazione del fronte del solvente fino a contatto con i granuli di matrice lipofila dispersi all'interno.

Secondo una forma di attuazione dell'invenzione, si prepara dapprima una matrice anfifila ad alto contenuto di principio attivo, tipicamente compreso tra il 5 e il 95% p/p, disperdendo il principio attivo o la miscela di

principi attivi in una miscela di sostanze anfifile, quale ad es. lecitina, altri lipidi polari di tipo II, tensioattivi oppure in dietilenglicole-monoetilene; la matrice anfifila così ottenuta viene quindi miscelata o impastata generalmente a caldo con sostanze lipofile idonee a formare una matrice inerte, quali ad esempio acidi grassi saturi o insaturi, quali acido palmitico, stearico, miristico od oleico o miscele degli stessi con altri acidi grassi a catena più corta, oppure sali o derivati degli acidi grassi citati, da soli o in combinazione con cere, ceramidi, o derivati colesterici o altri lipidi apolari in vari rapporti selezionati in modo che il punto di fusione o di rammollimento della miscela di sostanze lipofile si mantenga nell'intervallo tra 40° e 90 °C.

La matrice lipofila inerte così realizzata viene quindi ridotta in granuli mediante un processo di estrusione e/o granulazione, o altro processo noto che preservi la struttura di dispersione omogenea e matriciale della miscela iniziale.

La matrice idrofila è costituita da eccipienti noti come idrogeli, cioè sostanze che passando dallo stato anidro allo stato idratato, mostrano il fenomeno noto come "rilassamento molecolare" caratterizzato da un notevole aumento di ingombro e di peso a seguito della coordinazione di un grande numero di molecole di acqua da parte dei gruppi polari presenti nelle catene degli eccipienti.

Esempi di idrogeli impiegabili secondo l'invenzione sono sostanze scelte fra polimeri o copolimeri dell'acido acrilico o metacrilico, polimeri alchilvinilici, idrossialchilcellulose, carbossialchilcellulose, polisaccaridi, destrine, pectine, amidi e derivati, acido alginico, gomme naturali o sintetiche.

I granuli di matrice lipofila contenenti il principio attivo sono miscelati alle

sostanze idrofile sopra citate in rapporto ponderale tipicamente compreso tra 100:0,5 e 100:50 (matrice lipofila: matrice idrofila). Una parte del principio attivo può essere eventualmente miscelato alle sostanze idrofile così da ottenere composizioni in cui l'ingrediente attivo è disperso sia nella matrice lipofila sia nella matrice idrofila, e tali composizioni sono preferibilmente in forma di compresse, capsule o minimatrici.

La compressione della miscela di matrice lipofila, sostanza capace di formare l'idrogel ed eventualmente ingrediente attivo non inglobato nella matrice lipofila, produce una struttura macroscopicamente omogenea in tutto il suo volume, ossia una matrice contenente una dispersione dei granuli lipofili in una matrice idrofila. Un risultato analogo può essere ottenuto anche rivestendo i granuli di matrice lipofila con uno strato di polimero idrofilo.

Le compresse ottenibili secondo l'invenzione possono essere eventualmente sottoposte a noti processi di rivestimento con un film gastro-resistente, costituito ad esempio da polimeri di acidi metacrilici (Eudragit R) o da derivati della cellulosa, quale l'acetofalato di cellulosa.

Ingredienti attivi che possono essere convenientemente formulati secondo l'invenzione comprendono:

- analgesici, come acetaminofene, fenacetina, sodiosalicilato;
- antitussivi, come destrometorfano, codeina fosfato;
- broncodilatatori, come albuterolo, procaterolo;
- antipsicotici, come aloperidolo, clorpromazina;
- antiipertensivi e coronarodilatatori, come isosorbide mono- e dinitrato, captopril;
- beta 2 antagonisti selettivi come salbutamolo, terbutalina, efedrina,



orciprenalina solfato;

- calcio antagonisti, come nifedipina, nicardipina, diltiazem, verapamil;
- antiparkinson, come pergolide, carbidopa, levodopa;
- farmaci antiinfiammatori non steroidei, come ketoprofene, ibuprofene, diclofenac, diflunisal, piroxicam, naprossene, ketorolac, nimesulide;
- antistaminici, come terfenadina, loratadina;
- antidiarroici e antiinfiammatori intestinali, come loperamide, 5-aminosalicilico, olsalazina, sulfasalazina, budenoside;
- antispasmodici come ottilonio bromuro;
- ansiolitici, come clordiazepossido, oxazepam, medazepam, alprazolam, donazepam, lorazepam; antidiabetici orali, come glipizide, metformina, fenformina, gliclazide, glibenclamide; lassativi, come bisacodil, sodio picosulfato;
- antiepilettici, valproato, carbamazepina, fenitoina, gabapentina;
- antitumorali, come flutammide, etoposide.

Le composizioni dell'invenzione possono inoltre contenere eccipienti convenzionali, ad esempio eccipienti bioadesivi quali chitosani, poliacrilammidi, gomme naturali o sintetiche, polimeri dell'acido acrilico.

Le composizioni dell'invenzione possono contenere più di un ingrediente attivo, ognuno dei quali può essere eventualmente confinato nella matrice idrofila o nella matrice anfifila inerte, e sono preferibilmente in forma di compresse, capsule o minimatrici.

In termini di caratteristica di dissoluzione, il contatto di tali matrici con acqua o fluidi acquosi provoca l'immediata penetrazione dell'acqua all'interno dello strato più superficiale della matrice che, grazie alla presenza di solvente

acquoso, inizia a rigonfiare per distensione delle proprie catene polimeriche di idrogeli.

In tal modo, si forma un fronte idratato ad elevata viscosità che si oppone all'ulteriore penetrazione del solvente stesso rallentando il processo di dissoluzione in modo lineare fino ad un certo punto, mediamente posizionabile a metà dello spessore, fino a quando l'ulteriore penetrazione di solvente provocherebbe lo sfaldamento dello strato idrofilo con conseguente liberazione del contenuto che, essendo costituito da granuli di matrice inerte, mette in azione il meccanismo diffusionale tipico di queste strutture e, pertanto, continua a rallentare la caratteristica di dissoluzione del principio attivo.

La presenza della matrice anfifila all'interno della matrice lipofila inerte, tuttavia consente di non avere discontinuità del profilo di liberazione del principio attivo. I tensioattivi presenti nella parte anfifila favoriscono la bagnabilità dei canalicoli porosi che attraversano la matrice inerte evitando o solamente moderando l'instaurarsi di fenomeni di resistenza alla penetrazione del solvente all'interno della matrice inerte.

I seguenti Esempi illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

ESEMPIO 1

500 g di acido 5-Aminosalicilico e 20 g di ottilonio bromuro vengono impastati con 10 g di lecitina di soia disciolta in 50 g di una miscela acqua alcool etilico 1:3 e mantenuta a 50°C circa. Dopo omogeneizzazione ed essiccamento dell'impasto, i granuli della matrice così ottenuta vengono trattati in impastatore con 20 g di cera carnauba e 50 g di acido stearico a caldo fino a dispersione omogenea e, quindi, estrusi in piccoli granuli a freddo. I granuli di matrice inerte vengono caricati in un miscelatore in cui si

aggiungono sequenzialmente 30 g di carbopol 971 P e 65 g di idrossipropilmetilcellulosa. Dopo un primo step di miscelazione per disperdere omogeneamente polveri, vengono aggiunti 60 g di cellulosa microcristallina e 5 g di magnesio stearato. Dopo aver mescolato, si comprime a miscela finale al peso unitario di 760 mg/cpr. Le compresse ottenute vengono sottoposte a filmatura con acetofalato di cellulosa o polimetacrilati e plasticizzanti per garantire la gastroresistenza alle compresse stesse ed impedire il rilascio precoce di prodotto nello stomaco.

Le compresse così ottenute, sottoposte a test di dissoluzione, in ambiente intestinale simulato, hanno evidenziato un rilascio dei principi attivi con il seguente andamento: dopo 60 minuti non più del 30%, dopo 180 minuti non più del 60%, dopo 5 ore non più dell'80%.

ESEMPIO 2

50 g di dietilenglicole monetil etere vengono distribuiti omogeneamente su 500 g di cellulosa microcristallina; quindi si aggiungono 100 g di Budesonide e si mescola fino a completa omogeneizzazione. A questo impasto si aggiungono ulteriori 400 g di Budesonide che vengono dispersi in un impastatore contenente 100 g di cera carnauba e 100 g di acido stearico preriscaldati alla temperatura di 60°C. Dopo 5 minuti di impasto la miscela viene raffreddata a temperatura ambiente ed estrusa in granuli di dimensioni inferiori al mm.

In un miscelatore di idonea capacità vengono posti i granuli di matrice preparati come sopra e le seguenti quantità di eccipienti idrofili: idrossipropilmetilcellulosa g 1500 e polycarbophil g 500.

Si miscelano i componenti sino a dispersione omogenea delle matrici e,

quindi, si aggiungono:

2450 g di cellulosa microcristallina; 400 g di lattosio; 100 g di silice colloidale e 50 g di magnesio stearato. Dopo ulteriori 5 minuti di miscelazione, la mescola viene sottoposta a compressione al peso unitario di 250 mg/cpr.

ESEMPIO 3

850 g di metformina vengono dispersi in un granulatore/impastatore con 35 g di dietilenglicole monoetilene previamente fusi con 100 g di acido stearico e 55 g di cera carnauba.

Si riscalda il sistema per permettere il caricamento e la granulazione del principio attivo nel sistema a matrice inerte. Quindi, ai 1040 g del formulato così ottenuto vengono addizionati 110 g di idrossipropil metilcellulosa e 20 g di magnesio stearato.

Si comprime la miscela finale fino a peso unitario di 1170 mg/cpr per somministrare 850 mg di principio attivo.

Le compresse così ottenute, sottoposte al test di dissoluzione, in ambiente intestinale simulato, hanno evidenziato un rilascio del principio attivo con il seguente andamento: dopo 60 minuti non più del 35%, dopo 180 minuti non più del 60%, dopo 5 ore non più dell'80%.

ESEMPIO 4

120 g di ottilonio bromuro vengono dispersi in un granulatore/impastatore con 30 g di acido stearico e 15 g di cera d'api ove sono stati previamente fusi 10 g di dietilen glicole monoetilene.

Si riscalda il sistema per permettere il caricamento e la granulazione del principio attivo nel sistema a matrice inerte. Quindi, ai 10 g del formulato ottenuto, vengono addizionati 5 g di idrossipropil metilcellulosa e 5 g di



polycarbophyl; 2 g di magnesio stearato e 3 g di cellulosa microcristallina.

Si comprime la miscela finale fino al peso unitario di 200 mg/cpr per somministrare 120 mg di principio attivo.

Le compresse così ottenute, sottoposte a test di dissoluzione, in ambiente intestinale simulato, hanno messo in evidenza un rilascio del principio secondo il seguente andamento: dopo 60 minuti non più del 25%; dopo 180 minuti non più del 50%; dopo 5 ore non più del 70%.

ESEMPIO 5

12 g di dietilenglicole monoetil etere vengono caricati su 6 g di cellulosa microcristallina e 6 grammi di calcio carbonato, e quindi si aggiungono 100 g di Gabapentin e si procede ad omogeneizzare la miscela; a questo punto si aggiungono 800 g di Gabapentin che vengono dispersi in un granulatore/impastatore con 4,5 g di cera bianca e 5 g di acido stearico. Si riscalda il sistema per permettere il caricamento e la granulazione del principio attivo nel sistema a matrice inerte. Quindi, ai 916,5 g del formulato ottenuto vengono addizionati 39,5 g di idrossipropil metilcellulosa, 10 g di acido alginico, 11 g di magnesio stearato e 6 g di syloid. Si comprime la miscela finale fino al peso unitario di 1000 mg/cpr per somministrare 900 mg di principio attivo.

ESEMPIO 6

50 g (25 g) di carbidopa e 200 g (100 g) di levodopa vengono dispersi in un granulatore/impastatore con 60 g (30 g) di acido stearico e 30 g (15 g) di cera flava, in cui sono stati previamente fusi 10 (5) g di dietilenglicole monoetil etere.

Si riscalda il sistema per permettere il caricamento e la granulazione del principio attivo nel sistema a matrice inerte. Quindi, ai 340 g (170 g) del

formulato ottenuto vengono addizionati 20 g (10 g) di idrossipropil metilcellulosa; 10 g (5 g) di xantangum; 16 g (8 g) di cellulosa microcristallina; 4 g (2g) di magnesio stearato.

Si comprime la miscela finale fino al peso unitario di 400 (200) mg/cpr per somministrare 50(25) mg di carbidopa e 200 (100) mg di levodopa.

ESEMPIO 7

4 g di Nimesulide vengono solubilizzati in 50 g di dietilenglicole monoetil etere.

Si caricano quindi in 100 g di cellulosa microcristallina fino ad ottenere una miscela omogenea.

Alla miscela ottenuta, in un granulatore/impastatore si aggiungono 196 g di Nimesulide, 50 g di acido stearico e 25 g di cera carnauba. Si riscalda il sistema per permettere il caricamento e la granulazione del principio attivo nel sistema a matrice inerte ed anfifila.

A 425 g del granulare così ottenuto vengono addizionati 60 g di idrossipropilmetilcellulosa, 5 g di polycarbophil e 10 g di magnesio stearato.

Si comprime la miscela finale fino a un peso unitario di 500 mg/cpr per somministrare 200 mg di principio attivo.

Le compresse così ottenute, sottoposte al test di dissoluzione hanno evidenziato, in ambiente intestinale simulato, un rilascio con il seguente andamento: dopo 1 ora non più del 25%, dopo 2 ore non più del 40%, dopo 4 ore non più del 60%, dopo 8 ore non più del 90%.

ESEMPIO 8

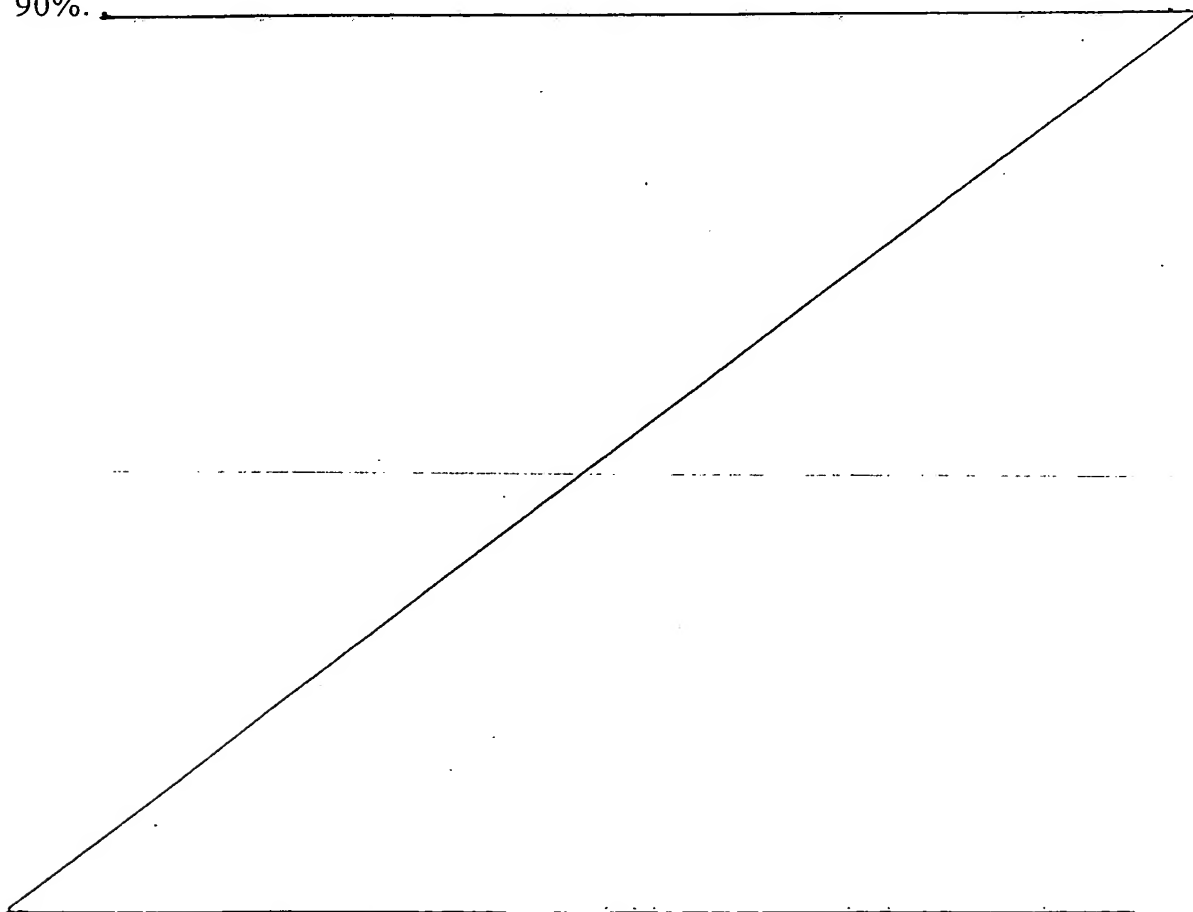
500 g di propionilcarnitina vengono dispersi in un granulatore/impastatore con 90 g di acido stearico e 40 g di cera carnauba, in

cui sono stati previamente fusi 20 g di dietilenglicole monoetil etere. Si riscalda il sistema per permettere il caricamento e la granulazione del principio attivo nel sistema a matrice inerte/anfifila.

Quindi, ai 650 g del formulato così ottenuto vengono addizionati 60 g di idrossipropil metilcellulosa e 10 g di magnesio stearato.

Si comprime la miscela finale fino a peso unitario di 720 mg/cpr per somministrare 500 mg di principio attivo.

Le compresse così ottenute, sottoposte al test di dissoluzione, in ambiente intestinale simulato, hanno evidenziato un rilascio del principio attivo con il seguente andamento: dopo 60 minuti non più del 40%, dopo 180 minuti non più del 60%, dopo 4 ore non più dell'80%, dopo 8 ore non più del 90%.



RIVENDICAZIONI:

1. Composizioni farmaceutiche orali a rilascio modificato di un ingrediente attivo comprendenti:
 - a) una matrice costituita da sostanze anfifiliche e da sostanze lipofile con punto di fusione inferiore a 90 °C in cui è almeno parzialmente inglobato l'ingrediente attivo;
 - b) una matrice idrofila esterna in cui viene dispersa la matrice lipofila/anfifilica;
 - c) eventuali altri eccipienti.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1 in cui le sostanze anfifiliche sono costituite da lipidi polari di tipo I o II (lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolammina), ceramidi, glicolialchileteri quali dietilenglicolmonoetiletere (Transcutol®).
3. Composizioni secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui la matrice lipofila è costituita da sostanze scelte fra acidi grassi insaturi e/o idrogenati, loro sali, esteri o ammidi, mono-, di- o trigliceridi di acidi grassi, loro derivati polietossilati, cere, derivati colesterici.
4. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui la matrice idrofila è costituita da sostanze capaci di formare idrogeli.
5. Composizioni secondo la rivendicazione 4 in cui la matrice idrofila è costituita da sostanze scelte fra polimeri o copolimeri dell'acido acrilico o metacrilico, polimeri alchilvinilici, idrossialchilcellulose, carbossialchilcellulose, polisaccaridi, destrine, pectine, amidi e derivati, acido alginico, gomme naturali o sintetiche.
6. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti,



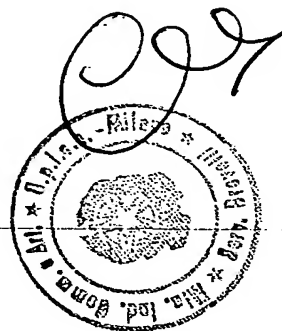
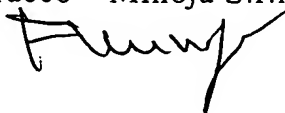
comprendenti un rivestimento gastro-resistente.

7. Composizioni secondo la rivendicazione 6, in cui il rivestimento gastro-resistente è costituito da polimeri dell'acido metacrilico o da derivati della cellulosa.
8. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui l'ingrediente attivo è interamente contenuto nella matrice inerte/anfilica, in forma di compresse, capsule o minimatrici.
9. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 7 in cui l'ingrediente attivo è disperso sia nella matrice idrofila sia nella matrice lipofila/anfilica in forma di compresse, capsule o minimatrici.
10. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui l'ingrediente attivo appartiene alla categoria terapeutiche scelte fra analgesici, antitussivi, broncodilatatori, antipsicotici, beta-2 antagonisti selettivi, calcio antagonisti, antiparkinson, farmaci antiinfiammatori non steroidei, antistaminici, antidiarroici e antiinfiammatori intestinali, antispasmodici, ansiolitici, antidiabetici orali, lassativi, antiepilettici.
11. Composizioni secondo la rivendicazione 10, in cui l'ingrediente attivo è scelto fra mesalazina, budesonide, metformina, ottilonio bromuro, gabapentin, carbidopa, nimesulide, propionilcarnitina, isosorbide mono- e dinitrato.
12. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, contenenti sostanze bioadesive.
13. Processo per la preparazione delle composizioni delle rivendicazioni da 1 a 12, che comprende:
 - a) impasto o miscelazione dell'ingrediente attivo con le sostanze anfiliche, in assenza di solventi o in solventi idroalcolici;

- b) incorporazione dell'impasto o miscela ottenuta in a) con gli eccipienti lipofili specificati nella rivendicazione 3 e granulazione della miscela allo stato fuso;
- c) miscelazione dei granuli ottenuti nello stadio b) con gli eccipienti idrofili e successiva compressione e compattazione.

Milano, 14 giugno 1999

Il Mandatario
(Minoja Fabrizio)
di Bianchetti • Bracco • Minoja S.r.l.





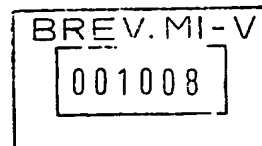
MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
Ufficio Provinciale Industria Commercio e Artigianato di Milano
SERVIZIO DEI BREVETTI PER INVENZIONI, MODELLI E MARCHI

COPIA DEL VERBALE DI DEPOSITO DI ISTANZE E DOCUMENTI

L'anno 2000 il giorno dodici del mese di maggio

la ditta
il Signor

CIP-NINETY TWO - 92 - S.A.



con sede
residente

in Panama (Repubblica di Panama)

a mezzo mandatari: BIANCHETTI Giuseppe - BRACCO Mauro - BIANCHETTI Marina - MINOJA Fabrizio -
VERGANI Maria Fiorella - BANFI Paolo ed elettivamente domiciliata agli effetti di legge a Milano, Via Rossini, 8,
presso BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l.

INVENZIONE
MODELLO

- a seguito di domanda per

MARCHIO
MARCHIO INTERNAZIONALE
BREVETTO EUROPEO

dep. a Milano il 14.06.1999 con

Protocollo n. MI99A 001317



- ovvero in risposta alla nota ministeriale del

ha depositato presso questo Ufficio i sottoelencati documenti:

1. Richiesta di inserimento degli inventori ai sensi dell'art. 39 l cpv. R.D. 29 giugno 1939 n. 1127.
2. Dichiarazione di consenso firmata dagli inventori e dalla società CIP-NINETY TWO - 92 - S.A.

L DEPOSITANTE

Michela Bignardi



L'UFFICIALE ROGANTE

Giuseppe Rescali

Per copia conforme all'originale

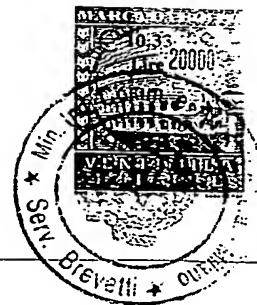
"Si precisa che per tale domanda e allegati l'imposta di bollo è stata assolta conformemente alla circolare n° 163/83 dell'U.C.B. e succ. modif. , con riserva di eventuali integrazioni che saranno dallo stesso richieste in sede di concessione".

p. il Direttore
(Maria Giulia Di Nota)

Giuseppe Rescali

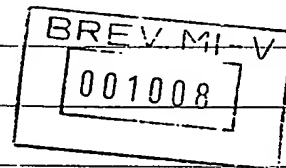
5845 M Onorevole Ministero dell'Industria, Commercio e Artigianato

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi



ROMA

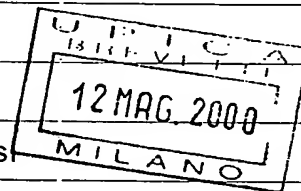
OGGETTO: Domanda di brevetto per invenzione industriale n. **MI99A 001317** depositata a Milano in data **14 giugno 1999**, dal titolo: "Sistemi terapeutici a rilascio modificato per forme farmaceutiche orali"



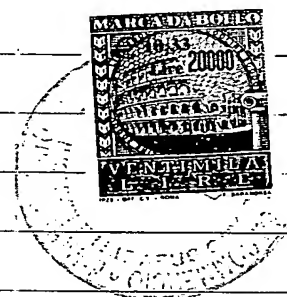
a nome: **CIP-NINETY TWO - 92 - S.A.**

Panama (Repubblica di Panama)

Con riferimento alla domanda di brevetto in oggetto si precisa che gli inventori della suddetta domanda sono i Signori:



- **VILLA ROBERTO**
- **PEDRANI MASSIMO**
- **AJANI MAURO**
- **FOSSATI LORENZO**



Si chiede pertanto, ai sensi dell'art. 39, I cpv. R.D. 29 giugno 1939 n. 1127, che il nome degli inventori di cui sopra venga inserito nel registro di codesto onorevole Ufficio ed indicato sul concedendo attestato di brevetto.

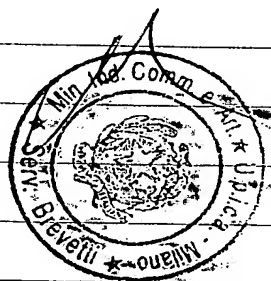
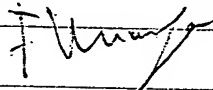
Allegati:

- 1) Dichiarazione di consenso firmata dagli inventori e dalla società CIP-NINETY TWO - 92 - S.A.

Con ossequi.

Milano, 12 maggio 2000

Il Mandatario
(Minoja Fabrizio)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



5845-M On.le Ministero dell'Industria, Commercio e Artigianato

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

ROMA

OGGETTO: domanda di brevetto per invenzione industriale

MI99A 001317 dep. il 14.06.1999 dal titolo: "Sistemi terapeutici a rilascio modificato per forme farmaceutiche orali",

a nome: CIP-NINETY TWO - 92 - S.A.

con sede in: Panama (Repubblica di Panama)

I sottoscritti Signori Villa Roberto, Pedrani Massimo e Ajani Mauro, in qualità di inventori della domanda di brevetto in oggetto, dichiarano che alla suddetta invenzione ha preso parte anche il Signor Fossati Lorenzo.

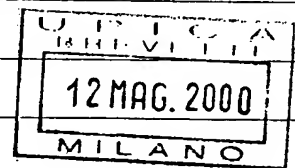
Per accettazione:

- Villa Roberto

- Pedrani Massimo

- Ajani Mauro

- Fossati Lorenzo



DICHIARAZIONE DI CONSENSO

La Società CIP-NINETY TWO-92-S.A., titolare della domanda di brevetto in oggetto, si dichiara d'accordo con la dichiarazione di cui sopra in merito alla designazione degli inventori.

Panama, 23 marzo 2000

CIP-NINETY TWO-92-S.A.

